

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОЙ АНГИОПАТИИ

Суржиков П.В., Кицышин В.П., Варавин Н.А., Новиков И.И.

*ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: surj.md@gmail.com*

**Цель:** рассмотреть доступные в литературе способы оценки возрастной ангиопатии, применяемые в клинической практике, предоставляя общие рекомендации о том, как улучшить оценку возрастной ангиопатии. Проведен поиск по базам медицинских литературных данных PubMed, EMBASE, Medline, eLIBRARY.ru оригинальных русско- и англоязычных работ, опубликованных с 1986 по 2024 годы. Кровеносные сосуды изменяют свою структуру, функцию и эластичность в процессе старения человека. Эти изменения можно обнаружить и визуализировать для непосредственной оценки степени старения сосудов: 1) структура: увеличиваются как толщина артериальной стенки, так и диаметр; 2) функция: эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином или реактивной гиперемией, становится десенсибилизированной; 3) сосудистая податливость: жесткость, которая измеряется с помощью скорости распространения пульсовой волны или индекса аугментации, повышается. В дополнение к функциональным измерениям лабораторные исследования могут предоставить множество других косвенных биомаркеров или индикаторов возрастной ангиопатии (например, эндотелиальные клетки-предшественники, лимфоцитарные теломеры, конечные продукты гликирования и С-реактивный белок), поскольку данные биомаркеры хорошо коррелируют с функциональными измерениями. В заключение стоит отметить, что различные параметры оценки возрастной ангиопатии отражают информацию о свойствах артерий, но не могут быть взаимозаменяемыми даже в рамках одной категории. Важно отметить, что на большинство параметров влияет не только возраст, но и другие факторы, такие как состояние здоровья, пол и образ жизни, и не все параметры линейно коррелируют с возрастом, в то время как некоторые из них изменяются только у пожилых людей. Следовательно, важно применять множество параметров, чтобы получить более широкую оценку возрастной ангиопатии.

**Ключевые слова:** возрастная ангиопатия, жесткость артерий, функция эндотелия, толщина артериальной стенки, комплекс интима-медиа.

## FUNCTIONAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF AGE-RELATED ANGIOPATHY

Surzhikov P.V., Kitsishin V.P., Varavin N.A., Novikov I.I.

*Medical Military Academy S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: surj.md@gmail.com*

**Purpose:** to review the methods available in the literature for assessing age-related angiopathy used in clinical practice, providing general recommendations on how to improve the assessment of age-related angiopathy. A search was carried out in the databases of medical literature PubMed, EMBASE, Medline, eLIBRARY.ru original Russian and English-language works published from 1986 to 2024. Blood vessels change their structure, function, and elasticity as a person ages. These changes can be detected and visualized to directly assess the degree of vascular aging: 1) Structure: both the thickness of the arterial wall and the diameter increase. 2) Function: Endothelium-dependent vasodilation caused by acetylcholine or reactive hyperemia becomes desensitized. 3) Vascular compliance: Stiffness, which is measured by pulse wave velocity or augmentation index, increases. In addition to functional measurements, laboratory studies can provide a variety of other indirect biomarkers or indicators of age-related angiopathy, e.g., endothelial progenitor cells, lymphocyte telomeres, advanced glycation end products, and C-reactive protein, as these biomarkers correlate well with functional measurements. In conclusion, it should be noted that various parameters for assessing age-related angiopathy reflect information about the properties of arteries, but cannot be interchangeable even within the same category. It is important to note that most of the parameters are influenced not only by age but also by other factors such as health status, gender and lifestyle, and not all parameters are linearly correlated with age, while some of them only change in older adults. Therefore, it is important to apply a variety of parameters to obtain a broader assessment of age-related angiopathy.

**Keywords:** age-related angiopathy, arterial stiffness, endothelial function, arterial wall thickness, Intima-Media complex.

## **Введение**

Благодаря росту социального благополучия населения и достижениям медицины наш мир преобразуется в общество долгожителей. Растущее пожилое население подвержено разнообразным стрессам, особенно болезням и смерти. С возрастом сосуды морфологически и физиологически дегенерируют, способствуя развитию распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пожилых людей, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, аневризма и инсульт [1, 2]. По сравнению с лицами в возрасте 65–74 лет смертность от ССЗ увеличивается с 40 до 60% всех смертей у лиц в возрасте старше 80 лет [3]. Эти факты демонстрируют важность учета возрастной ангиопатии для здоровья стареющего общества.

Возрастная ангиопатия – это непрерывный процесс, характеризующийся ухудшением структуры и функции кровеносных сосудов с возрастом. Данные изменения могут произойти и в молодом возрасте у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как дислипидемия, гипергликемия, нездоровый образ жизни или артериальная гипертензия, а также перенесенные инфекционные заболевания, повреждающие сосудистую стенку, что приводит к преждевременному старению сосудов, которое инициирует или усугубляет ССЗ [4, 5, 6]. Следовательно, ранняя диагностика и своевременное лечение являются ключом к успеху в профилактике ССЗ [7]. С этой целью были разработаны и предложены несколько методик выявления изменений в структуре и функции сосудов с возрастом. Однако степень чувствительности и специфичности методов, направленных на оценку изменений сосудов, доступность выполнения данных методик еще предстоит оценить [6].

**Целью исследования** было рассмотреть доступные в литературе способы оценки возрастной ангиопатии, применяемые в клинической практике, предоставляя общие рекомендации о том, как улучшить оценку возрастной ангиопатии.

## **Материалы и методы исследования**

Проведен поиск по базам медицинских литературных данных PubMed, EMBASE, Medline, eLIBRARY.ru оригинальных русско- и англоязычных работ, опубликованных с 1986 по 2024 годы. Дополнительно произведен поиск по референтным ссылкам выявленных статей. Электронный поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «возрастная ангиопатия», «жесткость артерий», «функция эндотелия», «толщина артериальной стенки», «комплекс интима-медиа». Проанализированы 280 источников по данной теме, указаны 40 наиболее актуальных публикаций.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

### **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОЙ АНГИПАТИИ**

*Структурные изменения сосудов с возрастом, толщина комплекса интима-медиа*

Толщина стенки артерии значительно увеличивается с возрастом вследствие увеличения слоя интима, в то время как толщина медиа, несущего основную нагрузку, практически не меняется [8]. Несмотря на то что многие фенотипы сосудов связаны с возрастом, в рутинной клинической практике оценка сосудистого старения проводится с помощью измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) при выполнении ультразвукового исследования [9].

В практике с целью оценки ТКИМ наиболее часто применяется исследование сонной артерии из-за простоты выполнения методики. Показано, что ТКИМ в сегменте, свободном от поражений, линейно увеличивается примерно в 2,5 раза у мужчин с 30 до 90 лет. ТКИМ каротидной артерии увеличивался примерно на 0,04 мм за десятилетие в возрасте от 40 до 80 лет [10], аналогично у молодых испытуемых в возрасте 20–40 лет. Наряду с исследованием сонных артерий нередко для оценки ТКИМ в зависимости от возраста исследуются общие бедренные, поверхностные бедренные, подколенные и плечевые артерии [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В отличие от других параметров, используемых для оценки сосудистого старения, утолщение стенок каротидных артерий без атеросклеротических бляшек соответствует реальному возрасту человека [1010], таким образом, оно потенциально отражает физиологическое старение сосудов [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

#### *Диаметр артерий*

Есть данные об увеличении диаметра артерий у пожилых людей, вероятно, вследствие постоянного воздействия внутрисосудистого давления, что приводит к растяжению эластичных артерий на протяжении всей жизни из-за постепенного нарушения упругости эластина, и в дальнейшем приводит к разрушению и фрагментации эластина. Потеря эластина способствует увеличению диаметра в основном в проксимальном отделе аорты. Измерение аорты в основном проводится с помощью трансторакальной эхокардиографии. Для получения наиболее точных результатов измерения проводятся в четко предписанных местах: в корне аорты, синотубулярном сочленении и восходящем сегменте аорты [13].

Ранее было установлено референтное значение диаметра корня аорты с помощью эхокардиографии в М-режиме на основе данных большой популяции здоровых людей. Показано, что диаметр корня аорты с возрастом (от 25 до 75 лет) постоянно увеличивался (с 28–33 мм до 33–37 мм), при этом расширение диаметра в зависимости от возраста различается у субъектов с различной площадью поверхности тела (ППТ). Однако в исследовании, основанном на эхокардиографии в В-режиме, ППТ является наиболее важным фактором, определяющим диаметр корня, в то время как возраст оказывает влияние только на размер корня аорты в восходящем сегменте аорты [14]. Другие исследования, в основе которых лежит

измерение в В-режиме, показали, что связь между диаметром корня аорты и возрастом оказалась слабой [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Методологически диаметр корня аорты, измеренный с помощью эхокардиографии в В-режиме, оказался больше, чем диаметр, измеренный с помощью эхокардиографии в М-режиме [14]. Следовательно, при сравнении результатов различных исследований крайне важно учитывать влияние различных методик визуализации на величину диаметра корня аорты.

В еще одном исследовании сообщалось об увеличении диаметра синуса Вальсальвы и восходящей аорты на 1,1 мм и 0,9 мм соответственно за десятилетие у людей 15 лет и старше [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Корреляция между возрастом и диаметром корня аорты нелинейная. Возрастная дилатация корня аорты у детей в возрасте до 15 лет происходила быстрее, чем у взрослых: со скоростью почти 10 мм в десятилетие в возрасте с 1 до 15 лет по сравнению с 1,1 мм в десятилетие в возрасте старше 15 лет. Важно отметить, что именно ППТ, а не возраст, являлся наиболее решающим фактором, оказывающим влияние на расширение корня аорты у лиц моложе 15 лет [14]. Данные исследования показали, что диаметр восходящего сегмента аорты, оцененный с помощью эхокардиографии, более тесно связан со старением [15]. Расширение корня аорты, связанное с возрастом, обычно встречается у взрослого населения, поскольку размеры аорты у лиц моложе 15 лет в основном зависят от площади поверхности тела [14,14].

Помимо аорты, положительная корреляционная связь между диаметром просвета артерии и возрастом была также показана в периферических артериях, таких как бедренные, подколенные [11] и сонные артерии. Исследователи полагают, что увеличение диаметра артерии является значимым показателем старения сосудов.

### **Функциональные изменения сосудов с возрастом**

#### *Эндотелийзависимая вазодилатация*

С возрастом происходит потеря чувствительности эндотелийзависимой вазодилатации артерий к вазодилататорам, таким как ацетилхолин, следовательно, данное изменение можно рассматривать как функциональный параметр степени старения сосудов. Возрастная эндотелиальная дисфункция была задокументирована в коронарных артериях [16], периферических артериях [17]. Лежащие в ее основе механизмы многофакторные, включают повышенный окислительный стресс, воспалительную реакцию и несбалансированное высвобождение вазоконстрикторов и вазодилататоров [17].

#### *Вазодилатация, вызванная ацетилхолином*

Интракоронарная инфузия ацетилхолина вызывает расширение здоровых коронарных артерий, стимулируя эндотелиальные клетки к высвобождению оксида азота (NO) [18]. Поэтому количественный ангиографический анализ вызванной ацетилхолином коронарной

дилатации предсердий используется в качестве золотого стандарта для определения функции коронарного эндотелия коронарных артерий. Существующие исследования демонстрируют положительную корреляцию между старением и снижением коронарного кровотока при инфузии ацетилхолина в левую главную коронарную артерию. Процентное соотношение изменений кровотока, вызванных ацетилхолином и папаверином, снизилось почти на 80% в возрасте от 20 до 80 лет [16]. Вызванная ацетилхолином вазодилатация зависит от дозы, особенно низкой. Сообщалось, что вазодилатация снижалась на 2,5, 2,6 и 4,1 мм за десятилетие при дозировках 1, 3 и 10 мкг/мин соответственно [16]. Общая иллюстрация того, что ацетилхолин вызывает расширение, показана на рисунке 1.

Недостатками использования метода интракоронарной инфузии ацетилхолина для оценки дилатации сосудов являются его инвазивный характер и высокая стоимость, поэтому он применяется только у пациентов, проходящих ангиографию. Чаще с данной целью исследуются периферические артерии, в основном плечевые, где изучается кожная микроциркуляция, а не коронарная артерия. Исследование показывает, что функция эндотелия плечевой артерии в ответ на ацетилхолин аналогична функции коронарной артерии. Введение ацетилхолина в плечевую артерию привело к снижению почти на 40% максимального расширения у здоровых испытуемых в возрасте 20–80 лет [17].

#### *Поток-опосредованная вазодилатация*

Во время проведения пробы с реактивной гиперемией резкое увеличение артериального кровотока приводит к расширению сосудов. Этот процесс также зависит от повышенного высвобождения NO из эндотелиальных клеток [19]. Поток-опосредованная вазодилатация (ПОВ), эндотелийзависимая (преимущественно NO-опосредованная) дилатация проводящих артерий в ответ на резкое увеличение кровотока и напряжение сдвига являются широко используемым методом измерения функции эндотелия кондуитных артерий. Вазодилатация, вызванная реактивной гиперемией, также может быть представлена как индекс реактивной гиперемии, измеряемый методом реактивной гиперемии-тонометрии периферических артерий. Как ДОП, так и индекс реактивной гиперемии служат неинвазивными показателями функции эндотелия и старения сосудов [20].

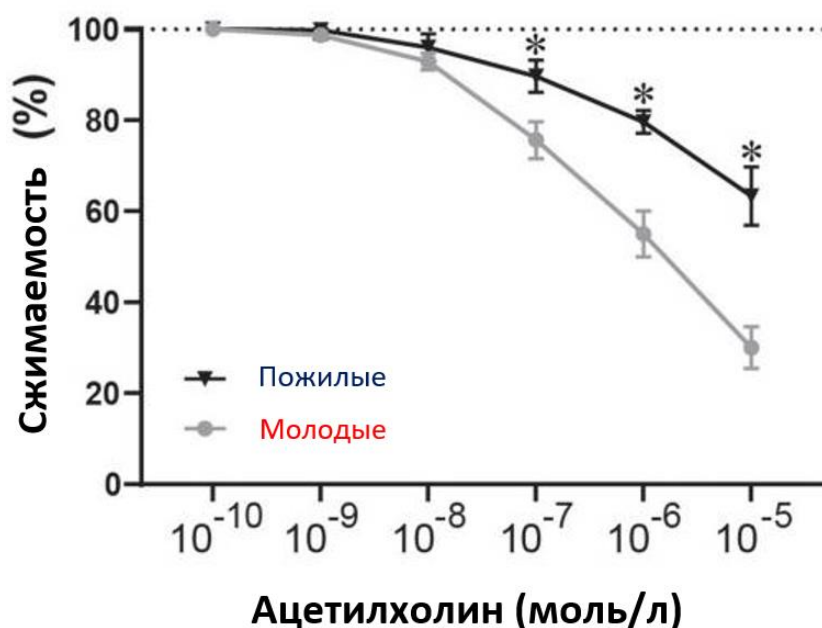


Рис. 1. Функциональный сдвиг с увеличением возраста. Эндотелийзависимое расслабление сосудов, индуцируемое ацетилхолином у молодых и пожилых людей. Кривые кумулятивной реакции на концентрацию (статистическая значимость отмечена звездочками (\*)). Адаптировано из работы [16]

ПОВ в значительной степени ослаблена у пожилых людей. Исследования показали, что ПОВ у пожилых людей (возраст старше 70 лет) почти на 50% ниже, чем у молодых (младше 30 лет) [2121]. В отличие от ТКИМ или диаметра артерии, рассмотренного выше, возрастное снижение ПОВ не является линейным. Снижение ПОВ становится выраженным у мужчин старше 40 лет и женщин старше 45 лет. Половой диморфизм ПОВ, вероятно, обусловлен вазопротекторным действием эстрогена. Следовательно, лучше использовать ПОВ в качестве предиктора сосудистого старения у мужчин старше 40 и женщин старше 50.

#### *Жесткость артерий*

С возрастом артерии становятся жесткими, что объясняется как структурными, так и функциональными изменениями. Эластичность артерий в значительной степени зависит от слоя интимы и медиального слоя сосудистой стенки [22]. Сначала разрушаются эластиновые волокна, несущие нагрузку, и коллагеновые волокна откладываются в медиальном слое, а соотношение эластина и коллагена снижается. Затем повышение давления на сосудистую стенку способствует фенотипическому переключению гладкомышечных клеток, что приводит к чрезмерной пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, а также к выработке большего количества внеклеточного матрикса [23]. Наконец, эндотелиальная дисфункция вызывает снижение синтеза и высвобождения вазодилататоров, и эндотелиальные клетки становятся сверхчувствительными к вазоконстрикторам, но не чувствительными к

вазодилататорам. Подытожим: эластичность артерий снижается с возрастом, что ухудшает амортизирующую функцию артерий. Жесткие артерии не способны компенсировать сердечный выброс, что вызывает более быстрое распространение и отражение пульсовой волны.

#### *Скорость пульсовой волны*

Скорость распространения пульсовой волны (Puls Wave Velocity – PWV) определяет скорость распространения пульсовой волны между двумя участками артерий на основе принципов аппланационной тонометрии. Когда эластичность артерий снижается, пульсовая волна быстро распространяется по сосудистой сети, что проявляется в виде увеличения PWV [24]. Измерение может быть выполнено в различных артериальных сегментах: в каротидно-плечевых, плече-лодыжечных и каротидно-фemorальных артериях. Среди них чаще используется каротидно-фemorальная PWV (cfPWV), поскольку ее легко измерить, она тесно коррелирует с жесткостью центральной артерии и имеет наибольшее клиническое значение.

Сообщалось, что cfPWV увеличился примерно в 2,5 раза в возрасте от 21 до 96 лет у субъектов, участвовавших в Балтиморском продолжительном исследовании старения [25]. Связь между повышенным уровнем cfPWV и возрастом не является линейной, поскольку уровень cfPWV увеличивается более быстрыми темпами после пятого десятилетия жизни [26]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**

Следует отметить, что возрастная артериальная жесткость неоднородна по регионам и зависит от артериального давления. Также сообщалось, что каротидно-плечевой индекс PWV слабо коррелирует с возрастом [26], но другой индекс артериальной жесткости – плече-лодыжечный PWV (baPWV) – демонстрирует сильную корреляцию с возрастом, аналогичную cfPWV. Для лучшего понимания возрастных изменений PWV на рисунке 2 представлен baPWV у мужчин и женщин в возрасте 60–90 лет [27].

#### *Индекс аугментации*

Индекс аугментации (ИА) определяется по отражению пульсовой волны и представлен как суррогатный параметр жесткости артерии. По мере того как проводящая артерия теряет свою эластичность, отраженная волна от несоответствия импеданса возвращается раньше, достигая центральной аорты в позднем систолическом периоде, и сливается с систолическим артериальным давлением. Этот процесс приводит к увеличению систолического артериального давления в аорте [28]. Соответственно, ИА аорты, который измеряет вклад ранней формы отраженного сигнала в позднее повышение систолического артериального давления в восходящей аорте, считается еще одним показателем системной артериальной жесткости.

Хотя PWV и ИА используются для измерения жесткости артерий, они предоставляют разную информацию о свойствах артерий и не являются взаимозаменяемыми. На ИА в первую очередь влияют два фактора: скорость распространения волны (PWV) и расстояние между корнем аорты и основными участками несоответствия импеданса. Таким образом, ИА – это не только показатель, отражающий жесткость артерий [29]. По этой причине возрастные изменения ИА не полностью согласуются с изменениями PWV.

Как авторы упоминали ранее, cfPWV постоянно увеличивается с возрастом, однако исследования показали, что ИА заметно выше у детей раннего возраста и постепенно снижается с возрастом до подросткового возраста (15–18 лет), в то время как cfPWV увеличивается медленно. Следовательно, более высокий ИА у детей, вероятно, объясняется малой длиной аорты, а не ускоренным отражением волн. Сообщается, что после достижения половой зрелости ИА положительно связан с возрастом. В большой здоровой когорте было показано, что ИА увеличивается почти в 5 раз от молодых людей в возрасте 20 лет до пожилых людей в возрасте 96 лет [29]. Как и при cfPWV, увеличение ИА с возрастом нелинейно.

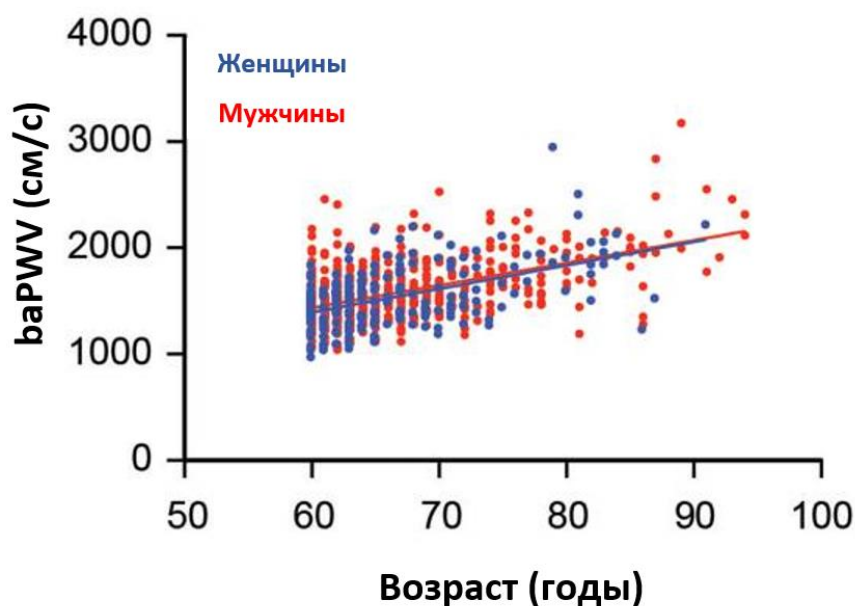


Рис. 2. Скорость распространения пульсовой волны между плечом и лодыжкой (baPWV) измерялась у мужчин (красный цвет) и женщин (синий цвет) в возрасте от 60 до 95 лет. baPWV увеличивается с возрастом, но не различается у лиц разного пола. Адаптировано из Sang Y. с соавторами [27]

Предыдущие исследования показали, что cfPWV увеличивается значительно у лиц в возрасте 50 лет и старше, в то время как ИА увеличивается более заметно у лиц моложе 50 лет [26]. Увеличение ИА у пожилых людей, вероятно, замедляется из-за изменения градиента жесткости центральных и периферических артерий. Жесткость центральных артерий последовательно увеличивается с возрастом и в конечном итоге превышает жесткость



периферических артерий у пожилых людей [26]. Это изменение смещает отражающую точку дистально, тем самым уменьшая приращения ИА. Существуют две поворотные точки для возрастных изменений в ИА. Сначала это происходит в подростковом возрасте, когда возрастное снижение ИА прекращается и превращается в возрастное увеличение, затем в среднем возрасте, когда скорость увеличения ИА снижается.

Таким образом, ИА с большей вероятностью является показателем возрастной жесткости артерий у людей старше 18 лет, тогда как  $cfPWV$  отражает динамику возрастной жесткости артерий на протяжении всей жизни.

#### *Другие методы определения жесткости артерий*

Недавние исследования предложили новый ультразвуковой метод в А-режиме, названный оценкой жесткости артерий для неинвазивного скрининга (ARTSENS). Это бесконтактное устройство для измерения толщины артериальной стенки на основе моделирования смесью Гаусса. В более чем десяти опубликованных статьях заявлено о преимуществах ARTSENS в клинических приложениях, включая его портативность, высокую пропускную способность и эффективность при оценке сосудистой стенки и жесткости, но крупное когортное клиническое исследование еще не дало каких-либо окончательных результатов [30].

#### *Лабораторная диагностика возрастной ангиопатии*

В дополнение к оценке возрастных структурных и функциональных изменений сосудов с помощью сложных и дорогостоящих методов измерение биомаркеров крови является еще одним способом косвенной оценки возрастной ангиопатии. В следующем разделе авторы выделяют несколько часто используемых биомаркеров.

#### *Эндотелиальные прогениторные клетки*

Считается, что эндотелиальная прогениторная клетка (ЭПК), предшественница эндотелиальных клеток, происходит из костного мозга. ЭПК рекрутируются в место повреждения, где они дифференцируются в эндотелиальные клетки, тем самым регенерируя поврежденный эндотелий [3131].

Количество колоний ЭПК было идентифицировано как независимый предиктор поток-опосредованной вазодилатации. Количество колоний ЭПК было примерно в 3 раза выше у субъектов с более высоким уровнем ПОВ, чем у пациентов с низким уровнем ПОВ. Более того, ЭПК коррелируют с жесткостью и эластичностью артерий. Помимо подсчета количества ЭПК, изменения ЭПК в их функциях также связаны со старением сосудов. Пролиферативная и миграционная способность ЭПК линейно снижается с увеличением  $baPWV$ . Зависящее от возраста увеличение ТКИМ сонных артерий отрицательно связано с функцией ЭПК, и выживаемость ЭПК у пожилых людей с увеличением ТКИМ сонных артерий значительно

снижается в исследовании на основе здоровой популяции. Соответственно, ЭПК, по-видимому, являются суррогатным биологическим маркером для прогнозирования старения сосудов [32].

#### *Длина теломер*

Теломера расположена в конце каждой эукариотической хромосомы для поддержания генетической целостности. Когда длина теломер укорачивается до критической области, клетка навсегда теряет способность к делению и вступает в стадию старения. Таким образом, истощение теломер считается признаком репликативного старения или хронологического старения, а также участвует в некоторых случаях преждевременного или ускоренного старения [33].

Длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) крови тесно связана с ТКИМ сонных артерий и *cfPWV*, следовательно, ДТЛ служит косвенным маркером старения сосудов. Корреляция ДТЛ с ТКИМ сонных артерий была протестирована у здоровых пожилых людей, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, а также у пациентов с гипертонией и сахарным диабетом [34]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** ДТЛ отрицательно коррелирует с *cfPWV* после исключения известных сопутствующих факторов, таких как пол, менопаузальный статус, артериальное давление, уровень глюкозы и липидов в крови [35], следовательно, считается лучшим показателем биологического старения сосудистой сети, чем хронологический возраст у пациентов с сердечно-сосудистыми повреждениями.

#### *Конечные продукты гликирования*

Конечные продукты гликирования (КПГ) представляют собой гетерогенные соединения, образующиеся в результате неферментативных реакций гликозилирования между восстанавливающими сахарами и аминокислотной группой белков. Они накапливаются в сосудистой стенке в процессе старения и способствуют повышению жесткости артерий путем сшивания с коллагеновыми волокнами. Однако эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы конечных продуктов (РКПГ). Активированный комплекс КПГ-РКПГ вызывает воспаление сосудов и окислительный стресс, что в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции. РКПГ может расщепляться до растворимой формы, растворимого РКПГ, у которого отсутствует закрепляющий мембрану домен, следовательно, он циркулирует в крови. Связывание растворимых РКПГ с КПГ действует доминантно-негативно, нейтрализуя вредное воздействие КПГ на сосуды [36]. Повышенный уровень КПГ в крови независимо был связан с повышенной жесткостью артерий как у здоровых людей, так и у больных сахарным диабетом и гипертонической болезнью.

Сообщалось об ускоренном возрастном увеличении *cfPWV* у людей с низким уровнем циркулирующего растворимого РКПГ [37]. Исходя из этих результатов, комбинация

растворимого РКПК с оценкой каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны должна предоставлять более полную информацию, чем отдельный функциональный метод, при оценке возрастной ангиопатии. В подтверждение этого соотношение отложения КПК на коже и растворимого РКПК является лучшим предиктором жесткости артерий, чем показатель в крови [38].

#### *C-реактивный белок*

C-реактивный белок (СРБ) является биомаркером воспаления, который линейно коррелирует с *cfPWV*, кровотоком в предплечье и ИА [39]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Уровень СРБ в сыворотке крови пожилых людей без ЦССЗ повышается при *cfPWV*, и ИА увеличивается примерно на 35% – с 0,6 мг/л до 3,6 мг/л СРБ.

Важно знать, что однократная оценка концентрации СРБ вряд ли даст достоверную информацию, поскольку уровень СРБ зависит от других факторов, таких как возраст, пол и наличие инфекции [5, 40]. Однако показано, что совокупный уровень СРБ является надежным маркером в прогнозировании артериальной жесткости [40]. Подводя итог, можно сказать, что те клеточные и молекулярные маркеры, которые ассоциируются со структурными и функциональными изменениями сосудов, связанными с возрастом.

Кровеносные сосуды изменяют свою структуру, функцию и эластичность в процессе старения человека. Эти изменения можно обнаружить и визуализировать для непосредственной оценки степени старения сосудов: 1) структура: увеличиваются как толщина артериальной стенки, так и диаметр; 2) функция: эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином или реактивной гиперемией, становится десенсибилизированной; 3) сосудистая податливость: жесткость, которая измеряется с помощью *PWV* или ИА, повышается. В дополнение к функциональным измерениям лабораторные исследования могут предоставить множество других косвенных биомаркеров или индикаторов возрастной ангиопатии (например, эндотелиальные клетки-предшественники, лимфоцитарные теломеры, конечные продукты гликирования и C-реактивный белок), поскольку данные биомаркеры хорошо коррелируют с функциональными измерениями.

#### **Заключение**

Подводя итог, можно сказать, что возрастная ангиопатия – это многомерный процесс, который требует комплексного набора диагностических параметров для применения в клинической практике.

#### **Список литературы**

1. Салухов В.В., Кицышин В.П., Суржиков П.В., Демьяненко А.В., Варавин Н.А. УЗИ-ассистированные осмотры при оказании медицинской помощи военнослужащим: организация и проблемные вопросы // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344. № 11. С. 28-34. DOI: 10.52424/00269050\_2023\_344\_11\_28.
2. Cortes-Canteli M., Iadecola C. Alzheimer's disease and vascular aging: JACC focus seminar // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol. 75. Is. 8. P. 942–951. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.062.
3. Tian X.L., Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases. // J. Genet. Genomics. 2014. Vol. 41. Is. 9 P. 485–495. DOI: 10.1016/j.jgg.2014.08.001.
4. Литвиненко Р.И., Суржиков П.В. Особенности диагностики и лечения ИБС у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Вестник терапевта. 2021. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://therapyedu.ru/statyi/osobennosti-diagnostiki-i-lechenija-ibs-u-pacientov-s-novoj-koronavirusnoj-infekciej> (дата обращения: 30.05.2024).
5. Литвиненко Р.И., Гайдук С.В., Суржиков П.В., Велибеков Р.Т. Атеросклероз и новая коронавирусная инфекция: сходство иммуновоспалительных механизмов // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6-1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32293> (дата обращения: 30.05.2024) DOI: 10.17513/spno.32293.
6. Zhang C., Tao J. Cardiovascular Group SoGCMA. Expert consensus on clinical assessment and intervention of vascular aging in China (2018) // Aging. Med. 2018. Vol. 1. Is. 3 P. 228–237. DOI: 10.1002/agm2.12049.
7. Tian X.L., Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases // J. Genet. Genomics. 2014. Vol. 41. Is. 9. P. 485–495. DOI: 10.1016/j.jgg.2014.08.001.
8. Cai Y., Song W., Li J., et al. The landscape of aging. Sci China Life Sci. 2022 Vol. 65 Is. 12. P. 2354–2454. DOI: 10.1007/s11427-022-2161-3.
9. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // Circulation. 1986. Vol. 74. Is. 6. P. 1399–1406. DOI: 10.1161/01.CIR.74.6.1399.
10. Koç A.S, Sümbül H.E. Age should be considered in cut-off values for increased carotid intima-media thickness // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. 2019. Vol. 47. Is. 4 P. 301–311. DOI: 10.5543/tkda.2018.94770.
11. van den Munckhof I., Scholten R., Cable N.T., Hopman M.T., Green D.J., Thijssen D.H. Impact of age and sex on carotid and peripheral arterial wall thickness in humans // Acta Physiol. 2012 Vol. 206 Is. 4. P. 220–228. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2012.02457.x.
12. Watanabe. D., Gando Y., Murakami H. et al. Longitudinal trajectory of vascular age indices and cardiovascular risk factors: a repeated-measures analysis // Sci. Rep. 2023. Vol. 13. Is. 1. P. 5401. DOI: 10.1038/s41598-023-32443-5.

13. Vríz O., Driussi C., Bettio M., Ferrara F., D'Andrea A., Bossone E. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 112. Is. 8. P. 1224–1229. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.068.
14. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R., O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults // *Am. J. Cardiol.* 1989. Vol. 64. Is. 8. P. 507–512. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90430-X.
15. Wang X., Ren X.S., An Y.Q., et al. A specific assessment of the normal anatomy of the aortic root in relation to age and gender // *Int. J. Gen. Med.* 2021. Vol. 14 P. 2827–2837. DOI: 10.2147/IJGM.S312439.
16. Egashira K., Inou T., Hirooka Y. et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans // *Circulation.* 1993. Vol. 88. Is. 1. P. 77–81. DOI: 10.1161/01.CIR.88.1.77.
17. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans // *Hypertension.* 2001. Vol. 38. Is. 2. P. 274–279. DOI: 10.1161/01.HYP.38.2.274.
18. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 315. Is. 17. P. 1046–1051. DOI: 10.1056/NEJM198610233151702.
19. Cho J.M., Park S.K., Kwon O.S., et al. Activating P2Y1 receptors improves function in arteries with repressed autophagy // *Cardiovasc. Res.* 2023. Vol. 119. Is. 1. P. 252–267. DOI: 10.1093/cvr/cvac061.
20. Tajima E., Sakuma M., Tokoi S. et al. The comparison of endothelial function between conduit artery and microvasculature in patients with coronary artery disease // *Cardiol. J.* 2020. Vol. 27. Is. 1. P. 38–46. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0077.
21. Babcock M.C., DuBose L.E., Witten T.L. et al. Assessment of macrovascular and microvascular function in aging males // *J. Appl. Physiol.* 2021. Vol. 130. Is. 1. P. 96–103. DOI: 10.1152/jappphysiol.00616.2020.
22. Aguilar V.M., Paul A., Lazarko D., Levitan I. Paradigms of endothelial stiffening in cardiovascular disease and vascular aging // *Front. Physiol.* 2022. Vol. 13 P. 1081-1119. DOI: 10.3389/fphys.2022.1081119.
23. González-Clemente J.M., Cano A., Albert L. et al. Arterial stiffness in type 1 diabetes: the case for the arterial wall itself as a target organ // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. Is. 16. P. 3616. DOI: 10.3390/jcm10163616.

24. Heffernan K.S., Stoner L., London A.S., Augustine J.A., Lefferts W.K. Estimated pulse wave velocity as a measure of vascular aging // *PLoS One*. 2023. Vol. 18 Is. 1. P. 0280896. DOI: 10.1371/journal.pone.0280896.
25. Vaitkevicius P.V., Fleg J.L., Engel J.H. et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults // *Circulation*. 1993. Vol. 88. Is. 4. Pt. 1. P. 1456–1462. DOI: 10.1161/01.CIR.88.4.1456.
26. Al Ghatrif M., Strait J.B., Morrell C.H. et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Hypertension*. 2013. Vol. 62 Is. 5 P. 934–941. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
27. Sang Y., Wu X., Miao J., Cao M., Ruan L., Zhang C. Determinants of Brachial-Ankle pulse wave velocity and vascular aging in healthy older subjects. *Med Sci Monit*. 2020. Vol. 26. P. 923112. DOI: 10.12659/MSM.923112.
28. Yao Y., Hao L., Xu L et al. Diastolic augmentation index improves radial augmentation index in assessing arterial stiffness // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. Is. 1. P. 5864. DOI: 10.1038/s41598-017-06094-2.
29. Sakurai M., Yamakado T., Kurachi H. et al. The relationship between aortic augmentation index and pulse wave velocity: an invasive study // *J. Hypertens*. 2007. Vol. 25. Is. 2. P. 391–397. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3280115b7c.
30. Nabeel P.M., Raj K.V., Joseph J. Image-free ultrasound for local and regional vascular stiffness assessment: the ARTSENS Plus // *J. Hypertens*. 2022. Vol. 40. Is. 8. P. 1537–1544. DOI: 10.1097/HJH.00000000000003181.
31. Griese D.P., Ehsan A., Melo L.G. et al. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy // *Circulation*. 2003. Vol. 108. Is. 21. P. 2710–2715. DOI: 10.1161/01.CIR.0000096490.16596.A6.
32. Buffa S., Borzì D., Chiarelli R. et al. Biomarkers for vascular ageing in aorta tissues and blood samples // *Exp. Gerontol*. 2019. Vol. 128. P. 110741. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110741.
33. Mehdizadeh M., Aguilar M., Thorin E., Ferbeyre G., Nattel S. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance // *Nat. Rev. Cardiol*. 2022. Vol. 19. Is. 4. P. 250–264. DOI: 10.1038/s41569-021-00624-2.
34. Spigoni V., Aldigeri R., Picconi A. et al. Telomere length is independently associated with subclinical atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes: a cross-sectional study // *Acta Diabetol*. 2016. Vol. 53. Is. 4. P. 661–667. DOI: 10.1007/s00592-016-0857-x.

35. Peng H., Zhu Y., Yeh F. et al. Impact of biological aging on arterial aging in American Indians: findings from the Strong Heart Family // *Study Aging*. 2016. Vol. 8 Is.8. P. 1583–1592. DOI: 10.18632/aging.101013.
36. Prasad K. Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker risk marker for diseases? // *Mol. Cell Biochem*. 2019. Vol. 451. Is.1–2. P. 139–144. DOI: 10.1007/s11010-018-3400-3402.
37. Gelžinský J., Mayer O. Jr., Seidlerová J. et al. Soluble receptor for advanced glycation end-products independently influences individual age-dependent increase of arterial stiffness // *Hypertens. Res*. 2020. Vol. 43. Is. 2. P. 111–120. DOI: 10.1038/s41440-019-0347-y.
38. Mayer O., Gelžinský J., Seidlerová J. et al. The role of advanced glycation end products in vascular aging: which parameter is the most suitable as a biomarker? // *J. Hum. Hypertens*. 2021. Vol. 35. Is. 3. P. 240–249. DOI: 10.1038/s41371-020-0327-3.
39. Vlachopoulos C., Dima I., Aznaouridis K. et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals // *Circulation*. 2005. Vol. 112 Is. 14 P. 2193–2200. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535435.
40. Sun L., Ning C., Liu J. et al. The association between cumulative C-reactive protein and brachial-ankle pulse wave velocity // *Aging Clin. Exp. Res*. 2020. Vol. 32 Is. 5 P. 789–796. DOI: 10.1007/s40520-019-01274-8.